

Maja Osojnik¹

Usodni alel

V ambulantni klinične genetike obravnavamo družino Jarc, obremenjeno z diagnozo Huntingtonove bolezni (angl. Huntington's disease, HD). Pri Cirilu (roj. leta 1943), ki je pri svojih 50. letih storil samomor, diagnoza HD nikoli ni bila potrjena, na podlagi poročanja njegove družine pa lahko sklepamo, da je bolezen imel. V obdobju pred smrtjo je bil nenehno v sporu z domačimi, do katerih je bil nezaupljiv. Bil je tudi depresiven, kar je družina povezovala z nezadovoljstvom zaradi težav z gibanjem, ki ga ni več uspel nadzorovati, imel pa je tudi težave z govorom. Cirilova žena Mojca (roj. leta 1945) do sedaj ni imela kognitivnih in psihiatričnih zdravstvenih težav, njeno gibanje pa je oteženo zaradi osteoporoze in neopredeljenega artritisa. Za HD ni bila nikoli genetsko testirana. Mojca pove, da je Cirilova mati Alenka (roj. leta 1922) umrla stara 65 let. Trpela je za demenco in imela podobne gibalne težave kot Ciril. Pri Cirilovi sestri Urši (roj. leta 1946) je bila kognitivna upočasnenost zaznana pri 45. letih, od bratove smrti pa ne ohranja več stikov s preostalo družino.

Novembra leta 2018 je bila s HD diagnosticirana Cirilova hči Katarina (roj. leta 1973). Katarina je od leta 2008 vodena v psihiatrični ambulanti. Takrat je namreč začela opazovati večje spremembe v svojem razpoloženju. Postajala je bolj črnogleda in se zapirala vase. Psihiater je postavil diagnozo depresije in ji predpisal zdravila, ki jih od takrat redno jemlje. Psihiatrična simptomatika se od takrat ni stopnjevala, vendar pa je Katarina 10 let po njenem pojavu (od začetka leta 2018 pri starosti 45 let) začela opazovati spremembe v svojem gibanju – občutila je vedno večjo nesigurnost hoje, zato sta z možem Krištofom na sprehode hodila le skupaj. Opažala je tudi težave z gibanjem oči. Poleti leta 2019 so nastopile tudi težave s pisanjem in uporabo računalnika ter jedilnega pribora, saj je s težavo nadzorovala gibanje rok, podobno kot njen oče. Prav tako je začela opazovati, da ima težave pri delu, saj težko sledi delovni dinamiki in nalogam ni več kos, ter da ima težave pri načrtovanju preprostih stvari, kot je družinsko kosilo. Zaradi omenjene motorične in kognitivne simptomatike je obiskala nevrologa, ki ji je postavil diagnozo HD. Katarina je bila napotena na Klinični inštitut za genomsko medicino v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) na genetsko testiranje. Rezultati so na enem alelu v genu *HTT* ugotovili prisotnost patogene različice, s čimer je bila genetsko potrjena diagnoza HD. Katarina ima tudi brata Darka (roj. leta 1970), ki do današnjega dne ni imel simptomov, značilnih za HD, genetskega testiranja pa ne želi opraviti.

Katarina in njen mož Krištof imata tri otroke, Marka (roj. leta 1996), Zojo (roj. leta 1997) in Ino (roj. leta 2005), ki so trenutno v obravnavi na Kliničnem inštitutu za genomsko medicino v UKCL. Decembra leta 2019 se je na podlagi diagnoze svoje mame za genetski posvet odločil Mark, ki že ima otroka. Čez leto dni je na svoj prvi genetski posvet prišla Markova sestra Zoja, ki s partnerjem načrtuje družino. V začetku leta 2021 se je za posvet odločila tudi Ina, ki v času svojega prvega genetskega posveta še ni dopolnila 18 let, zato sta jo spremljala starša. Otroke je Katarinina diagnoza izredno pretresla – ne le z vidika prognoze bolezni, temveč tudi zaradi možnosti, da sami nosijo bolezenski alel in s tem možnost za prenos na svoje otroke.

¹ Maja Osojnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; maja.osojnik@medrazgl.si

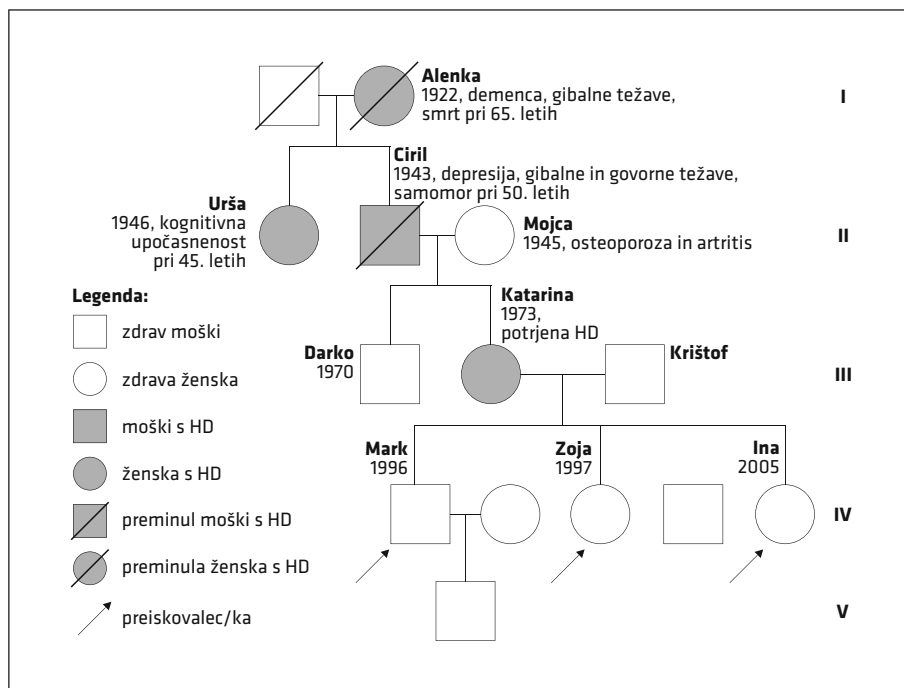
Vprašanja

1. Narišite rodovnik družine, tako da ob vsakemu družinskemu članu dopišite ime, letnico rojstva in obremenjenost s HD.
2. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza Katarininih otrok in zakaj?
3. Kako bi diagnosticirali bolezen?
4. Kako bi napovedali tveganje za razvoj bolezni pri asimptomatskih posameznikih?
5. Kakšne možnosti za načrtovanje družine poznamo?
6. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
7. Kakšne možnosti zdravljenja poznamo?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

Odgovori

1. Slika 1 prikazuje rodovnik družine Jarc.



Slika 1. Rodovnik družine Jarc. Na desni strani so z rimskimi številkami oštevilčene generacije. HD – Huntingtonova bolezen (angl. *Huntington's disease*)

2. Sum na HD. HD je napredujoča nevrodegenerativna bolezen, ki se deduje avtosomno dominantno (AD) (1, 2). V preiskovani družini se je HD najverjetneje izrazila pri babici Alenki, očetu Cirilu, teti Urši in hčerki Katarini, kar nakazuje na AD dedovanje, ki ni vezano na spol. Obenem se je bolezen izrazila v dveh zaporednih generacijah brez preskakovanja, kar je značilno za dominanten način dedovanja. Z molekularnim testiranjem je bilo ugotovljeno, da je mama Katarina heterozigot za bolezenski alel *HTT*. Glede na AD način dedovanja obstaja 50-odstotna verjetnost prenosa bolezenskega alela iz heterozigotnega obolelega starša na potomca, zato ni nujno, da so (vsi) Katarinini otroci nosilci bolezenskega alela. Če pa je starš homozigot za bolezenski alel, bo verjetnost prenosa alela 100 % in bo vsak njegov otrok podedoval alel (1, 2). Pri boleznih z AD je tako ključnega pomena dobro opisana družinska anamneza, saj lahko o načinu dedovanja bolezní učinkovito sklepamo že na podlagi prisotnosti bolezní pri drugih družinskih članih oz. iz rodovnika (slika 1).

HD se redkeje (v okoli 10 %) pojavi kot posledica *de novo* mutacije pri članu družine, v kateri se bolezen predhodno ni izrazila – starši obolelega otroka so zdravi (3). Prevalenca HD je pogostejša v družinah evropskega porekla, pri katerih prevalenca znaša 9,71–17/100.000 prebivalcev. Države z najmanjšimi prevalencami HD so Japonska, Koreja, v Evropi tudi Finska, kjer se prevalenca giba od 0,1 do 2,0/100.000 prebivalcev (2).

Na diagnozo HD najprej pomislimo pri osebah z značilnimi napredujočimi motoričnimi simptomi (najprej motnje okulomotorike in horea, kasneje rigidnost in bradikinezija), psihiatričnimi in kognitivnimi spremembami (osebnostne spremembe, depresija, upad spoznavnih sposobnosti) ter pri osebah z družinsko obremenjenostjo s HD (2). Pri osebah, kjer HD ni simptomatsko izražena, obstaja pa družinska obremenjenost z motnjami gibanja, demenco ali psihiatričnimi težavami, značilnimi za HD, ne moremo postaviti diagnoze HD, lahko pa opredelimo verjetnost razvoja HD v kasnejšem obdobju življenja. HD se najpogosteje simptomatsko izrazi med 35. in 44. letom starosti (angl. *adult-onset Huntington's disease*), v redkih primerih pa se razvije že pred 20. letom (juvenilna HD) (1, 2).

3. Za postavitev diagnoze HD na podlagi klinične slike se opravi pregled pri nevrologu in psihiatru, ki potrdita ali ovržeta prisotnost motorične simptomatike, kognitivnega upada in psihiatričnih sprememb. Diagnoza HD je običajno postavljena na podlagi prisotnosti motorične simptomatike – najbolj izrazita je napredujoča horea. HD moramo razlikovati od drugih boleznih, ki se kažejo s horeo, kot npr. benigna dedna horea (AD), pri kateri horea ni progresivna, prav tako pa je odsoten kognitivni upad. Čeprav so horea, demenca in psihiatrični simptomi del klinične slike spinocerebelarne ataksije tipa 17, je prevladujoči motorični simptom te cerebelarna ataksija, ki ni značilna za HD. Za potrditev diagnoze HD lahko opravimo genetsko testiranje za prisotnost mutacije v genu za beljakovino huntingtin (*HTT*). Klinična diagnoza HD je lahko podprta tudi s slikovno diagnostiko možganov (CT ali MRI), ki je pomembna tudi pri spremljanju napredovanja bolezni (2).
4. Pri asimptomatskih posameznikih s tveganjem za razvoj HD zaradi pozitivne družinske anamneze lahko opravimo predsimptomatsko testiranje (2). Tip mutacije v genu *HTT* uvršča HD v skupino bolezni trinukleotidnih zaporedij, pri katerih pride do ekspanzije v nestabilnem delu DNA zapisa, kjer se nahajajo ponavljajoča se trinukleotidna zaporedja (2, 4). Pri HD pride do ekspanzije v številu ponovitev zaporedja treh nukleotidov z dušikovimi bazami citozin, adenin in gvanin (zaporedje CAG) v genu *HTT*. Večje kot je število ponovitev trinukleotidnih zaporedij, večja je verjetnost razvoja bolezni in zgodnejšega nastopa prvih simptomov in znakov (tabela 1) (2). Predsimptomatsko testiranje za HD tako temelji na določanju števila ponovitev zaporedij CAG v obeh alelih gena *HTT*, ki ga lahko določimo v DNA, izolirani iz krvnega vzorca z metodo verižne reakcije s polimerazo za ugotavljanje števila trinukleotidnih zaporedij (angl. *triplet repeat primed polymerase chain reaction*, TP-PCR) (2, 5).

Glede na rezultat testiranja s TP-PCR lahko molekularno potrdimo diagnozo HD ali pa napovemo, če je oseba nagnjena k razvoju bolezni. Pri zdravih posameznikih zaporedje CAG normalno obsega 26 ali manj ponovitev. Simptomov HD prav tako ne bomo videli pri osebah, ki imajo število ponovitev zaporedij CAG med 27 in 35 (intermediarni alel), pri njihovih otrocih pa je povečana verjetnost, da bo prišlo do ekspanzije v bolezensko območje števila ponovitev zaradi fenomena anticipacije. Anticipacija je pojav, značilen za bolezní tripletov, pri katerem se z naslednjo generacijo potomcev teža simptomov bolezni poveča in starost ob pojavu prvih simptomov zniža. Do generacijskega stopnjevanja bolezni pride zaradi nestabilnosti zaporedij CAG med spermatogenezo, zato je anticipacija bolj značilna za alele, podedovane od očeta kakor od mame (2). Ta fenomen je lahko pomemben dejavnik pri napovedi poteka bolezni pri potomcih, vendar

ga pri naših preiskovancih, Marku, Zoji in Ini, ne pričakujemo, ker so morebitni bolezenski alel podedovali od mame Katarine, če pa je Mark nosilec intermediarnega alela, je verjetnost ekspanzije v področje bolezenskega alela pri njegovih otrocih večja.

Alel, ki ima med 36 in 39 ponovitvam zaporedij CAG, lahko vodi v simptomatsko izražanje HD, vendar pa bo vedno prisoten delež posameznikov, ki bodo ostali asimptomatski celo življenje (alel z znižano penetranco). Penetranca pomeni delež posameznikov z bolezenskim alelom, pri katerih se bolezen tudi simptomatsko izrazi (2, 6). Pri posameznikih z več kot 40 ponovitvam zaporedja CAG bo praktično vedno prišlo do manifestacije HD (bolezenski alel s popolno ali 100-odstotno penetranco) (2). Po opravljenem testiranju s TP-PCR pri mami Katarini je rezultat v enem alelu *HTT* potrdil normalno število ponovitev zaporedja CAG (16 ± 3), v drugem alelu pa bolezensko ekspanzijo (40 ± 3). Katarina je tako heterozigot za bolezenski alel s popolno penetranco, zato so se pri njej izrazili znaki in simptomi, značilni za HD, in sicer ob pričakovani starosti (v 45. letu oz. pri podobni starosti, kot so se začele težave pri sorodnikih z istih številom ponovitev zaporedja CAG). Homozigoti za bolezenski alel z enakim številom ponovitev zaporedij CAG kot heterozigoti za bolezenski alel bodo klinične simptome in znake razvili pri podobni starosti, vendar pa bodo homozigoti imeli hujši potek bolezni (2).

Če je Katarina bolezenski alel prenesla na svoje otroke, lahko pred morebitnim razvojem simptomov to izvemo samo z genetskim testiranjem. Pred opravljanjem pred-simptomatskega genetskega testiranja se vedno opravi psihološka obravnava preiskovancev, s katero se oceni, kako bi se posameznik spopadal z morebitno diagnozo HD, za katero vzročnega zdravljenja, ki bi vodilo do ozdravitve, še ni. Prav tako se pred podajanjem rezultatov genetskega testiranja preveri podporno okolje preiskovanca in naredi načrt za dostopanje do morebitne pomoči znotraj družine ali skupnosti po prejemu rezultatov (2, 7). Predsimptomatsko testiranje pri asimptomatskih posameznikih, mlajših od 18 let in s HD v družini, ni priporočljivo, saj trenutne oblike zdravljenja nimajo pomembnega vpliva na prognozo bolezni. Izjema so otroci s sumom na juvenilno HD, ki se razvije zaradi ekspanzije zaporedij CAG nad 60 ponovitev (1, 2). Če se pri Ini do njenega 18. leta ne razvijejo simptomi in znaki, značilni za HD, lahko izključimo prisotnost juvenilne HD. Ob polnoletnosti ali pred načrtovanjem družine pa bo Ina imela možnost, da se odloči za predsimptomatsko testiranje.

Tabela 1. Interpretacija rezultatov genetskega testiranja števila ponovitev zaporedij CAG z metodo verižne reakcije s polimerazo za ugotavljanje števila trinukleotidnih zaporedij (angl. *triplet repeat primed polymerase chain reaction*, TP-PCR) (2, 7). Zaporedje CAG – zaporedje treh nukleotidov z dušikovimi bazami citozin, adenin in gvanin.

Število ponovitev zaporedij CAG (genotip)	Interpretacija	Fenotip
≤ 26	alel v normalnem območju	zdrav posameznik
27–35 (intermediarni alel)	alel v normalnem območju, vendar nestabilen in lahko vodi v ekspanzijo pri potomcu	zdrav posameznik, povečano tveganje za prenos alela z ekspanzijo in HD pri potomcu
36–39	alel v bolezenskem območju z zmanjšano penetranco, nestabilni zapis DNA lahko vodi v ekspanzijo pri potomcu	vsí posamezniki ne bodo razvili znakov in simptomov, značilnih za HD
≥ 40	alel v bolezenskem območju, popolna penetranca	praktično vsi posamezniki razvijejo simptome in znake, značilne za HD

5. Različne možnosti načrtovanja družine so velikega pomena pri asimptomatskih parih z družinsko obremenitvijo s HD, ki ne želijo bolezenskega alela prenesti na naslednje generacije (8). Najmanj invazivno je predsimpltomatsko testiranje asimptomatskega posameznika, kjer je bila HD potrjena pri enem izmed ožjih družinskih članov. Če je število ponovitev zaporedja CAG v zdravem območju, je tveganje, da bo potomec zbolel za HD, nizko oz. enako kot v splošni populaciji, zato lahko par zanosi brez večjih pomislekov. Ob prisotnosti intermediarnega ali bolezenskega alela pri enem izmed njiju se par lahko odloči za prenatalno testiranje (PNT) ali predimplantacijsko genetsko testiranje (PGT). PNT se lahko opravi po zanositvi pri plodu v obdobju od 12. gestacijskega tedna naprej z biopsijo horionskih resic (12.–14. gestacijski teden) ali amniocentezo (od 16. gestacijskega tedna dalje). V obdobju pred zanositvijo se lahko opravi PGT, ki je reproduktivna možnost za pare, ki imajo visoko tveganje za prenos bolezenskega alela na potomca in s tem povišano tveganje za razvoj hude genetske bolezni pri potomcu. Vključuje biopsijo in genetsko testiranje zarodka ter selekcijo zarodka z želenim genetskim statusom pred prenosom v maternico. Za PGT je potrebna oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP) (7–10). Mark in njegova partnerka sta se odločila za predsimpltomatsko testiranje, pri čemer bi se par ob Markovem pozitivnem izvidu za nosilstvo bolezenskega alela in ob odsotnosti drugih dejavnikov tveganja za zanositev z OBMP najverjetneje odločil za zanositev s PGT, ki omogoča selekcijo zarodka z alelom v zdravem območju števila ponovitev zaporedij CAG. Par se lahko odloči tudi, da ne želi opraviti predsimpltomatskega testiranja, ker ne želi vedeti svojega genetskega statusa, kot se je v opisanem kliničnem primeru odločila Zoja s svojim partnerjem. Par se lahko takrat odloči za PGT z nerazkritjem (angl. *non-disclosure testing*) ali PGT z izključevalnim testiranjem (angl. *exclusion testing*) za določanje genetskega statusa zarodka, pri čemer ostane genetski status starša prikrit. Testiranje z nerazkritjem je lahko zelo zahtevno, če obravnava posameznika zahteva veliko delovno skupino, ki mora v vsaki fazi preiskav skrivati rezultat genetskega statusa starša in ploda oz. zarodka. Pri izključevalnem testiranju se uporabi polimorfne genetske označevalce, s katerimi se določa ali je plod oz. zarodek podedoval bolezenski alel od starega starša s HD. Če bi se Zoja in njen partner odločila za izključevalno testiranje, bi kot sprejemljive vzeli le zarodke, ki so podedovali alel od Zojinega očeta Krištofa. Zarodki, ki so podedovali alel od babice Katarine, ne bi bili primerni za prenos (pri čemer se zavedamo, da jih 50 % podeduje bolezenski alel in 50 % zdrav alel od babice Katarine) (7, 11, 12). Dejavniki, ki vplivajo na odločitev para za zanositev in način zanositve, so mnogi in kompleksni, zato je ključnega pomena, da so pari na genetskem svetovanju dobro obveščeni o različnih možnostih zanositve in da jim je nudena ustrezna podpora psihološka pomoč (8).
6. HD se razvije kot posledica mutacije v genu *HTT*, ki nosi zapis za beljakovino huntingtin. Mutacija v genu *HTT* vodi v tvorbo abnormalno dolgih beljakovin huntingtina. Dolge aminokislinske verige so razrezane na manjše peptidne fragmente, ki se nato združujejo v skupke znotraj nevronov, onemogočajo njihovo normalno delovanje in nazadnje povzročijo njihovo propadanje. Čeprav točna vloga beljakovine huntingtin v telesu še ni jasna, nam kopičenje toksičnih produktov v nevronih nudi osnovo za razumevanje motorične, psihiatrične in kognitivne simptomatike, značilne za HD (1, 2, 13).

7. Trenutno so v različnih fazah raziskav mnoga zdravila za vzročno zdravljenje HD, ki ciljajo na različne celične procese (od utišanja gena *HTT* do odstranjevanja toksičnih produktov), vendar pa zdravila še niso v klinični uporabi. Zdravljenje je tako vezano predvsem na zmanjševanje simptomov in znakov, ki so posledica kopičenja toksičnih produktov v nevronih. Horea se zdravi predvsem s tipičnimi in atipičnimi nevroleptiki. Hipokinezijo in rigidnost lahko omilimo z zdravili za Parkinsonovo bolezen (levodopa), vendar pa lahko ob jemanju pride do poslabšanja horee. Psihiatrične težave zdravimo s psihotropnimi zdravili ali antiepileptiki. Bolniki s HD morajo biti dolgotrajno spremljani, doze zdravil pa prilagojene neželenim učinkom, ki se lahko pojavijo. Pri zmanjševanju simptomatike so učinkoviti tudi asistirani treningi, delovna in govorna terapija, ključnega pomena je tudi primerna psihološka podpora s strani zdravstvenih delavcev, domačih ter skupnosti in združenj, organiziranih za namen podpore družin, obremenjenih s HD (2).

HD je huda, neozdravljiva nevrodegenerativna bolezen, ki se deduje AD in se najpogosteje izrazi v odrasli dobi med 35. in 44. letom starosti, ko imajo oboleli najverjetneje že otroke in so najbolj dejavni. Diagnostika poteka na podlagi klinične slike motenj gibanja, psihiatričnih težav in kognitivnih sprememb, za potrditev diagnoze je potrebno genetsko testiranje. Dostopno je tudi predsimptomatsko testiranje ožjih članov družine obolele osebe s HD. To temelji na molekularni metodi TP-PCR za določanje števila zaporedij CAG v genu *HTT*. Reprodukativne možnosti za asimptomatske posameznike z obolelim ožjim družinskim članom obsegajo PNT in PGT, ki sta lahko tudi izključevalno testiranje ali testiranje z nerazkritjem za pare, ki svojega genetskega statusa ne želijo vedeti. Zdravljenje HD je trenutno simptomatsko, vendar pa so v različnih kliničnih fazah raziskav številna zdravila za vzročno zdravljenje HD. Pomembna je psihološka podpora obolelim in njihovim svojem ter podporne skupine in združenja za pomoč bolnikom ter družinam s HD.

ZAHVALA

Pri pisanju diagnostičnega izziva so mi bile v veliko pomoč klinične izkušnje dr. Marije Volk, dr. med., iz Kliničnega inštituta za genomsko medicino v UKC Ljubljana. Dr. Volk se prisrčno zahvaljujem.

LITERATURA

1. Huntington's disease [internet]. MedlinePlus; 2020 [citirano 2021 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/huntington-disease/>
2. Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. GeneReviews® [Internet]. 1998 [citirano 2021 Nov 20]: Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
3. Houge G, Bruland O, Bjørnevoll I, et al. De novo Huntington disease caused by 26–44 CAG repeat expansion on a low-risk haplotype. *Neurology*. 2013; 81 (12): 1099–100.
4. Budworth H, McMurray CT. A brief history of triplet repeat diseases. *Methods Mol Biol*. 2013; 1010: 3–17.
5. Jama M, Millson A, Miller CE, et al. Triplet repeat primed PCR simplifies testing for Huntington disease. *J Mol Diagn*. 2013; 15 (2): 255–62.
6. Penetrance [internet]. ScienceDirect. [citirano 2021 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/penetrance>
7. Huntington's Disease Society of America. Genetic testing protocol for Huntington's Disease. [internet]. Huntington's Disease Society of America; 2016 [citirano 2021 Dec 5]. Dosegljivo na: <http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>
8. Bouchghoul H, Clément SF, Vauthier D, et al. Prenatal testing in Huntington disease: after the test, choices recommence. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24 (11): 1535–40.
9. Geraedts JP, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Genet*. 2009; 76 (4): 315–25.
10. Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo. Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) [internet]. Univerzitetni klinični center Maribor. [citirano 2021 Dec 5]. Dosegljivo na: [https://www.ukc-mb.si/ivf/neplodnost/zdravljenje-neplodnosti/postopki-oploditve-z-biomedicinsko-pomo%C4%8Djo-\(obmp\)/](https://www.ukc-mb.si/ivf/neplodnost/zdravljenje-neplodnosti/postopki-oploditve-z-biomedicinsko-pomo%C4%8Djo-(obmp)/)
11. Braude PR, De Wert GM, Evers-Kiebooms G, et al. Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease: practical and ethical dilemmas. *Prenat Diagn*. 1998; 18 (13): 1422–6.
12. Having Children [internet]. Huntington's Disease Youth Organization. [citirano 2021 Nov 20]: Dostopno na: <https://en.hdyo.org/a/45-having-children>
13. HTT gene [internet]. MedlinePlus. [citirano 2021 Nov 20]: Dostopno na: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/htt/>